

Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek

Madácsy László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Epidemiológiai felmérések szerint az 1-es típusú diabetes incidenciája és prevalenciája világszerte növekvőben van. Az incidenciát elsősorban csecsemő- és kisdedkorban emelkedett. Az 1a típusú autoimmun diabetes predikciója a pozitív családi anamnézis vagy a genetikai, immunológiai és metabolikus markerek segítségével lehetséges. A betegség prevenciója a patogenezis három szintjén valósítható meg: primer prevenció azon egyedekben, akikben a béta-sejt-pusztulás még nem észlelhető, szekunder prevenció a már béta-sejt-pusztulás jeleit mutatókban, és terciér prevenció az újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabeteses betegekben. Az utóbbi években ismereteink a betegség patogenezisééről gyorsan gyarapodtak és világszerte számos prevenciók klinikai vizsgálatot indítottak. Feltehetőleg az immunintervenció bizonyul majd a leghatásosabbnak az 1-es típusú diabetes megelőzésében. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 1916–1921.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, predikció, prevenció, klinikai vizsgálatok

Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus: initial results and recent prospects

Epidemiological studies indicate that the incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus is rising worldwide. The increase in incidence has been most prominent in the youngest age group of childhood. Prediction of type 1a autoimmune diabetes can be established by a positive family history or by genetic, immunological or metabolic markers. Prevention of type 1 diabetes can be implemented at three different levels of pathogenesis: primary prevention in individuals without any sign of beta-cell damage, secondary prevention in individuals with signs of beta-cell destruction and tertiary prevention in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. In the recent years our knowledge of the disease pathogenesis has grown quickly and worldwide several new prevention trials have been started. Probably immune intervention of type 1 diabetes will prove to be the most effective. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 1916–1921.

Keywords: type 1 diabetes, prediction, prevention, clinical trials

(Beérkezett: 2011. szeptember 25.; elfogadva: 2011. október 11.)

A szerkesztőség felkérésére készült tanulmány.

Rövidítések

ITDM = 1-es típusú diabetes mellitus; CD = (cluster of designation) megjelöléscsoport; DPT-1 = (diabetes prevention trial-1) 1-es diabetes prevenció vizsgálat; ENDIT = (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) Európai diabetes intervenció vizsgálat nikotinsavammal; HLA = (human leukocyte antigen) humán leukocyt-antigén; inkomplett Freund adjuváns = ásványolaj-víz emulzió; NOD-egér = (non-obese diabetic) nem obes diabeteses egér; TRIGR = (Trial to Reduce IDDM

in the Genetically at Risk) Vizsgálat az inzulindependens diabetes mellitus gyakoriságának csökkentésére genetikailag fogékony egyedekben; UV-sugárzás= ultraviola-sugárzás

Az 1-es típusú diabetes mellitus (ITDM) a betegek túlnyomó többségében T-sejt-mediált autoimmun folyamat következménye, kisebb részben pedig (mindössze 5–6%) idiopathiás eredetű. Genetikailag jól definiál-

ható, öröklött fogékonyság talaján környezeti tényezők („triggererek”) hatására latens autoimmun folyamat kezdődik, amelyben a pancreaszisletsejteket CD4+ és CD8+ T-sejtek és makrofágok infiltrálják. (Az elmúlt években számos környezeti „trigger” vált ismertté, csak a fontosabbakat említve: diétás tényezők, vírusok és toxinok.) A Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek fokozatos pusztulása következtében a szervezetben kezdetben relatív, majd később abszolút inzulinhiány lép fel, és ekkor jelentkeznek a diabetes klasszikus tünetei. A klinikai diagnózis idején a béta-sejtek 80–95%-a már elpusztult. Az ITDM-esetek többsége gyermek- vagy serdülőkorban kezdődik, de bármelyik életkorban jelentkezhet. Incidenciája világszerte növekvőben van, elsősorban az észak-amerikai és a nyugat-európai országokban [1].

Hazánkban az ITDM-ben évente megbetegedett 14 életév alatti gyermekek száma 1978 és 1988 között megkétszereződött, napjainkra pedig megháromszorozódott [2, 3]. Az epidemiológia gyors változása a környezeti faktoroknak az úgynevezett „fogékonysági” génekre kifejtett fokozott hatását is jelzi.

Mivel az ITDM csak lassan – legtöbbször évek alatt – fejlődik ki, így előrejelzése (predikciója), azaz a betegséget megelőző, úgynevezett *praediabeteses* állapot felismerése egyre korábban lehetséges. Ezért célszerűnek tűnik, hogy intervenció (prevenziós) kezelésben olyan egyedek részesüljenek, akik még *praediabeteses* állapotban vannak, és ezáltal elérhető legyen a tömeges béta-sejt-apoptózis megakadályozása vagy – legalábbis – késleltetése. Ugyanakkor megfontolandó, hogy a *praediabeteses* állapotban lévő egyének klinikailag még egészségesek, és a *praediabeteses* kizárólag a később kifejlődő klinikai megbetegedés fokozott kockázatát jelenti. Ezért a korai előrejelzésnek nagyon pontosnak és megalapozottnak kell lennie, csökkentve ezzel a lehetőségét annak, hogy a – bármilyen kis kockázatú – terápiás beavatkozás olyan egyedeket is érintsen, akikben a betegség később nem lépne fel. Másrészt a sikeres megelőzés egy egész életre szóló, napi többszöri inzulinkezelést igénylő és súlyos, krónikus érszövődmények veszélyével járó megbetegedés elmaradását jelenthetné [4].

Lényeges szempont tehát a viszonylag kockázatmentes eszközök kiválasztása a beavatkozáshoz. Tekintetbe véve a problémakör széles értelemben vett etikai vonatkozásait, 1990-ben az *Amerikai Diabetes Társaság*, 1992-ben pedig az *Egészségügyi Világszervezet* is közzétette azokat az alapelveket, amelyek az ITDM prevenciójának tudományos vizsgálatában mértékadók lehetnek [5]. Véleményük szerint ilyen jellegű vizsgálatokat csak a helysínki egyezményben foglaltakkal megegyező módon, tehát a vizsgálandó egyedek és hozzátartozóik megfelelő tájékoztatása után kapott írásos beleegyezés birtokában lehet megkezdeni. Fontos feltétele az intervenció vizsgálatoknak az is, hogy csak olyanok vehetnek részt benne, akiknél valóban fokozott a betegség kialakulásának kockázata. Az ITDM-ben szenvedő betegek *elsőfokú rokonai-*

nak kockázata tízszer nagyobb az átlagnál, tehát teljesítik ezt a feltételt.

Predikció

A *praediabeteses* állapot kimutatására jelenleg három *marker* használatos, úgymint a genetikai hajlam-, a keringő szigetsejtellenes autoantitestek és az inzulintermelő kapacitás meghatározása [6].

Az ITDM iránti *genetikai hajlam* poligénes öröklésmentű, napjainkig több mint 25 génrégióval találtak kapcsolatot. Eddig négy bizonyított genetikai locus ismert [7]:

- a „major” HLA locus a családi halmozódás 40–50%-áért felelős;
- a „minor” hajlamosító gének közül az *inzulingén*, a *CTLA4* és a *PTPN22* együttesen további 15–20%-ban határozza meg a fogékonyságot.

Általános szabályként elfogadott, hogy a ITDM-re hajlamosító HLA-haplotípusok (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302, DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201) hatása recesszív módon nyilvánul meg, míg a protektív haplotípusok (DRB1*1501-DQB1*0602, DRB1*1301-DQB1*0603) domináns módon viselkednek.

A hajlamosító genetikai markerek prediktív értékét az adott népesség ITDM-incidenciája befolyásolja, magas incidencián esetén (például az észak-európai országokban) értékük jelentős. A köldökzsinórvérből végzett genetikai szűrés a kiindulási alapja egy – jelenleg is folyó – prevenziós vizsgálatnak Finnországban, ahol világszerte a legmagasabb az ITDM incidenciája [8, 9]. Az ITDM-ben szenvedő betegek *elsőfokú rokonai* genetikai markerek pozitívítása ugyancsak növeli a kockázatot: nagyobb a kockázat, ha az ITDM-es beteg elsőfokú rokona a beteggel HLA-identikus, kisebb, ha HLA-haploidentikus, és még kisebb, ha egyik HLA-antigénjük sem azonos [9].

A pancreas- β -sejtekkel kapcsolatos autoimmun folyamatok – az esetek többségében – a keringő *szigetsejtellenes autoantitestek* kimutatásával felismerhetők, ezek az antitestek évekkel a manifeszt ITDM fellépése előtt már kimutathatók a szérumban [6, 8, 10]. A fontosabb *autoantitestek* az alábbiak:

- *ICA*: szigetsejtcitoplazma-ellenes antitest;
- *IAA*: inzulinellenes autoantitest;
- *GADA*: glutaminsav-dekarboxiláz ellenes antitest;
- *IA-2Ab*; tirozin-foszfátáz-ellenes antitest.

Újabb ismerték fel a zinktranszporter- (ZnT8-) ellenes autoantitestet, amely napjainkban már szintén használatos az ITDM előrejelzésében [11]. Az újonnan diagnosztizált ITDM-betegek több mint 95%-ában kimutatható legalább egy autoantitest a felsoroltak közül [10], *praediabeteses* állapotban pedig minél több autoantitest van egyidejűleg jelen, annál hamarabb várható a betegség klinikai manifesztációja [9].

A szigetsejtműködés *inzulintermelő kapacitása* praediabetesben csak igen lassan, fokozatosan csökken, legkorábban az intravénás glükózterhelést követő inzulinválasz mérséklődése jelzi. Azon egyedeknél, akiknél – egészségesekhez viszonyítottan – 1 percentilis alatti az első fázisú inzulinválasz, aránylag rövid időn belül várható az ITDM manifeszt jelentkezése [8, 9].

A praediabeteses állapot stádiumai [12]:

- Első stádium a *korai praediabetes*: ezekben az egyedekben csak a genetikai hajlam áll fenn.
- Második stádium: az *előrehaladott praediabetes*, itt a genetikai hajlam mellett már az autoantitestek jelenléte is kimutatható.
- Harmadik stádium: a *késői praediabetes*, amelyben a fentiek mellett az iv. glükózterhelésre adott első fázisú inzulinválasz már nagymértékben csökkent (kisebb, mint 1 percentil).

Prevenációs stratégiák

Az elmúlt évtizedek intenzív experimentális kutatásainak köszönhetően napjainkra állatmodellekben (például NOD-egerekben) az ITDM kialakulása már megelőzhetővé vált, de – felhasználva az experimentális eredményeket – a végső cél változatlanul a humán prevenció elérése lenne [6]. Elméleti és gyakorlati megfontolásból a nemzetközi irodalom primer, szekunder és terciér prevenciót és ezekhez kapcsolódó intervenciók módszereit különböztet meg [9]. A megkülönböztetés az egyed genetikai és immunológiai státusán alapul, ennek megfelelően:

- *primer* prevenció alkalmazható a csak genetikai rizikót hordozó egyedeknél,
- *szekunder* prevenció a genetikai rizikójú és autoantitestpozitív egyedeknél (tehát a praediabetes mindhárom stádiumában) alkalmazható, és elsősorban a környezeti trigger kivédésére irányul;
- *terciér* prevenció az ITDM klinikai manifesztációját követő kezdeti időszakban kísérhető meg, amennyiben a stimulálható C-peptid-eltávolítás eléri a 0,2 pmol/ml szintet a szérumban. Elsődleges célja a betegség úgynevezett remissziós („honeymoon”) stádiumának meghosszabbítása [13].

Primer prevenció

A csecsemőtáplálás módosítása

Experimentális és humán adatok támogatják azt a feltevést, hogy az élet első hat hónapjában adott tehéntej, illetve tehéntejalapú tápszerek – genetikailag hajlamos egyedekben – fokozzák az ITDM kockázatát [8, 9]. A tehéntejfehérjék közül a bovin szérumalbumin és a β -laktalbumin, valamint a bovin inzulin átjuthat a fiatal csecsemők még éretlen tápcsatorna-barrierjén és a keringésbe kerülve idegen antigénként aktiválja a T- és B-lymphocytákat.

Akerblom kezdeményezésére Finnországban prospektív vizsgálat kezdődött, amelynek célja az ITDM megelőzése volt genetikailag magas diabetesrizikójú, elsőfokú ITDM rokonokként született csecsemőkben [14]. Az úgynevezett „pilot study”-ban 242 újszülött vett részt. Kizárólagos anyatejes táplálási időszak után ezen csecsemőket kettős vak randomizációval két csoportra osztották, az egyik csoportot (n = 122) hidrolizált kazeint tartalmazó tápszerrel, míg a kontrollcsoportot (n = 120) hagyományos tehéntejalapú csecsemőtápszerrel táplálták hat-nyolc hónapos korukig. Átlagosan 4,7 év követés után azt állapították meg, hogy az autoantitestek megjelenése szignifikánsan kisebb volt a kazein-hidrolizátummal táplált csoportban. Továbbá kimutatták, hogy a tehéntejalapú csecsemőtápszerek ITDM-rizikót növelő hatása független az anyatejes táplálás időtartamától. E vizsgálatokkal első alkalommal sikerült bizonyítani, hogy a komplex, idegen eredetű fehérjék elkerülése révén emberben is lehetséges a spontán β -sejt elleni autoimmunitás kockázatának csökkentése [8, 14].

Mindezek alapján 2002-ben széles körű nemzetközi részvétellel (Ausztrália, Európa és Észak-Amerika) prospektív vizsgálat (TRIGR study) indult, amelyben elsőfokú ITDM rokonságú, genetikai rizikót hordozó csecsemők újszülöttkortól fél éves korig randomizáltan anyatejes és sz. e. tehéntejfehérje-mentes tápszeres, illetve anyatejes és sz. e. hagyományos tápszeres táplálásban részesülnek. Hazai részről a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikájának munkacsoportja vesz részt a TRIGR vizsgálatban. A szigetsejtellenes markerek megjelenését, valamint az inzulin- és vércukorszintek alakulását a – kettős vak – vizsgálat tervezetten a gyermekek 10 éves életkoráig monitorizálja [14]. A folyamatban lévő TRIGR vizsgálat végső eredményére még várunk kell ugyan 2016-ig, mégis már most javasolható, hogy az 1-es típusú diabetesre predispozíciót mutató családokban (elsőfokú rokonság!) született csecsemők kizárólagos anyatej táplálását célszerű a lehető legtovább folytatni, a tehéntej (vagy tehéntejalapú tápszer) adását pedig minél későbbre halasztani. Tápszeres hozzátáplálás esetén pedig a magasan hidrolizált tápszerek adása javasolt [7].

Az enterovírus-fertőzés prevenciója

Az ITDM etiológiájában bizonyított szerepük van a vírusinfekcióknak (mumpsz, rubeola, enterovírusok, cytomegalovírus). Ismertté vált, hogy a szigetsejtellenes autoantitestek megjelenése szezonális variabilitást mutat, és ez felvetette a vírusinfekció, mint lehetséges trigger tényező szerepét az ITDM etiológiájában [8, 10, 15]. Svéd és finn vizsgálatokban kapcsolatot találtak az enterovírus-infekció és az első diabetes asszociálta autoantitest megjelenése között [7, 16]. Az enterovírusok közé tartozó Coxsackie B4 trigger szerepét alátámasztja, hogy

- az újonnan diagnosztizált ITDM-ben szenvedő gyermekek és felnőttek jelentős hányadában emelkedett

vírusspecifikus IgM-titert észleltek, ami aktív Coxsackie B4-fertőzést igazolt.

- Sikertült a vírust kitenyészteni friss ITDM-beteg autopsziás hasnyálmirigyéből.
- Állatkísérletben kimutatták, hogy a Coxsackie B4-fertőzés a pancreas- β -sejtek akut citolízise révén inzulindependens diabetest váltott ki.

Mindezek alapján jelenleg Finnországban már folyamatban van a feltételezeten „diabetogén” enterovírus-törzsek elleni vakcina kifejlesztése [7].

Az UV-sugárzás, illetve a D-vitamin-pótlás jelentősége

A primer prevenciók lehetőségei közül újabban a figyelem a D-vitamin lehetséges szerepére irányult, tekintettel a D-vitaminnak az immunrendszerre kifejtett multiplex hatására [10, 17, 18]. Korábbi vizsgálatok ugyanis újonnan diagnosztizált ITDM-betegek szérumban csökkent D_3 -vitamin-szinteket találtak. Epidemiológiai vizsgálatokban az UV-sugárzás regionálisan (Skandinávia, Újfundland) csökkent mértéke és az ITDM-megbetegedések emelkedett incidenciája között észleltek összefüggést [19]. Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg is folyó intervenciók vizsgálatban genetikai ITDM-rizikót hordozó csecsemőket emelt adagú D_3 -vitamin-pótlásban részesítik [20]. Napjainkban tehát feltételezhető, hogy a gyermekkori ITDM prevenciójában szerepe lehet a csecsemőkorban megkezdett precíz és effektív D_3 -vitamin-pótlásnak, ami az ITDM-betegek elsőfokú rokonságában parenteralis és nem per os adagolást kellene, hogy jelentsen [21].

Szekunder prevenció

Nikotinsavamid-kezelés

A gyógyszeres intervenciók kísérletek egyik legintenzívebben vizsgált gyógyszere a B-vitamin-csoportba tartozó *nikotinsavamid* (NA), amelynek β -sejt-védő hatása mellett korábbi experimentális és humán adatok szólnak [22]. 1990-ben széles körű nemzetközi vizsgálat (ENDIT study) kezdődött, amelyben 552, magas rizikójú praediabeteses gyermeket és fiatal felnőttet (valamennyien ITDM-es betegek elsőfokú rokonai és meghatározott szintű ICA-autoantitest-pozitivitást mutatók voltak) randomizáltan NA-, illetve placebokezelésben részesítettek öt éves időtartammal [23]. Hazánkban a Pécsi Gyermekklinika és a budapesti I. Sz. Gyermekklinika munkacsoportja vett részt az ENDIT vizsgálatban. Az öt éves utánkövetés eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget az ITDM incidenciájában az NA-val, illetve a placeboval kezelt csoportok között, de értékes adatokat szolgáltatottak a praediabeteses állapot természetes lefolyásáról [24].

Korai parenteralis, illetve orális, kis dózisú inzulinkezelés

Az úgynevezett antigén-specifikus (inzulin, GAD-) prevenció állatkísérletes eredményeit követően ilyen típusú humán vizsgálatok is indultak [6, 12]. *Skyler és mtsai* kis létszámú praediabeteses csoportok kezelése rendkívül alacsony dózissal (<1 NE/nap), szubkután adott NPH inzulinnal biztató eredményeket hozott [25, 26]. A randomizált és prospektív – több ezer fő részvételével kivitelezett – DPT-1 vizsgálatban azonban sem a parenteralis, sem pedig az orális inzulinbevitel eredményei nem igazolták a korábbi észlelések kedvező hatásait: az ITDM incidenciájában nem volt szignifikáns különbség az inzulinnal, illetve placeboval kezelt magas rizikójú praediabeteses csoportok között [27, 28].

Intranasalis inzulin

Az antigén-specifikus prevenció másik útja az intranasalis inzulinaerosol adagolása. Ezzel a módszerrel ausztrál kutatók praediabeteses gyermekeknél és fiatal felnőtteknél indítottak intervenciót [29]. A finn vizsgálatban [30] már újszülöttkorban kiszűrték a genetikailag magas rizikójú egyedeket, majd 1–10 éves korban, két-három autoantitest-pozitivitás megjelenése esetén indítottak intervenciót intranasalis inzulin adagolásával. Sajnálatos módon egyik vizsgálatban sem tapasztalták az ITDM fellépésének késleltetését vagy elmaradását a kontrollcsoportokhoz viszonyítottan [10].

Tercier prevenció

Tekintettel az ITDM autoimmun patogenezisére, az immunintervenció számos fajtájával végeztek prevenció vizsgálatokat.

Immunszuppresszió

A 80-as években francia és kanadai kutatók újonnan diagnosztizált ITDM-ben szenvedő gyermekek egy csoportját – az inzulin és diétás kezelés megkezdése után – cyclosporin A-terápiában részesítették. Azt tapasztalták, hogy ez a beavatkozás a hasnyálmirigy még működő béta-sejtjeinek épségét megőrizte, és ezáltal a betegek inzulinigénye lényegesen csökkent, anyagcsere-egyensúlyuk javult [4]. A várakozással ellentétben azonban ez a kezelés hosszabb távú remissziót nem eredményezett, az immunszuppressziós terápia abbahagyását követően az inzulinigény azonnal nagymértékben növekedett, emellett egyeseknél korai nephropathiás szövődményt észleltek [4, 23]. További immunszuppressziós kísérletek történtek imuránnal, prednizzonnal és antithymocyt-globlinnal, de csak enyhe és átmeneti javulást sikerült elérni, a súlyos mellékhatások pedig egyértelmű ellenjavallatot képeztek [9, 13].

A közelmúltban újabb perspektívát adtak a tercier prevenció lehetőségéhez azok a közlések, amelyek szerint egyrészt

- az ITDM klinikai diagnózisa idején a még működő béta-sejtek száma kevésbé csökkent, mint azt korábban feltételezték, mivel a becslések a Langerhans-szigetek inzulintartalmának mérésén alapultak, ami a betegség manifesztációja idején rendkívül alacsony;
- másrészt újabb immunintervenciók módszerekkel állatkísérletekben sikerült a betegség úgynevezett remissziós stádiumát (amelyben alacsony az inzulinigény és stabil az anyagcserehelyzet) jelentősen meghosszabbítani [10, 31].

DiaPep 277-„vakcináció”

A hő sokkprotein (HSP) peptidepitopjának (DiaPep277) parenteralis adásával elérhető az autoreaktív T-sejtek gátlása és az IFN- γ -elválasztás mérséklése, mindez pedig fékezi a béta-sejt-pusztulás mértékét. Az ITDM korai szakaszában lévő betegek három alkalommal (egy héten belül, majd egy hónap és hat hónap múlva) részesültek parenteralis DiaPep-kezelésben. A 18 hónapos betegségtartam idején mért stimulált C-peptid-elválasztás a kezelt csoportban szignifikánsan magasabb, az inzulinszükséglet (NE/ttkg/nap) pedig szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, vagyis a vizsgálat célkitűzésének megfelelően a remissziós stádium meghosszabbodott [32, 33].

Anti-CD3-kezelés

Mivel ITDM-ben a szigetsejt-károsodás és -elhalás T-sejt-mediált autoimmun folyamat, feltételezték, hogy a megbetegedés korai fázisában a további progresszió lassítható a lymphocyták felszínén expresszálódó CD3 antigén elleni monoklonális antitest alkalmazásával [31, 34]. *Harold és mtsai* újonnan diagnosztizált ITDM-es betegeket randomizáltak parenteralis anti-CD3 antitest-, illetve placebokezelésben részesítettek 14 napon keresztül. Megállapítható volt, hogy a CD3 elleni antitesttel kezeltéknél szignifikánsan kisebb volt az inzulinigény, ami nagyobb működő β -sejt-állomány fennmaradására utalt. E hatások sokkal kifejezettebbek voltak azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti residuális β -sejt-funkciója magasabb volt. Az anti-CD3-antitest fő targetjének a T-sejtek tekinthetők, a kezelés során kimutatható volt, hogy a keringő T-lymphocyták felszínéről átmenetileg eltűntek a CD3-komplexek, megfordult a CD4+/CD8+ sejtek aránya, emelkedett a szérum TNF- α -, INF- γ -, IL-6- és IL-10-tartalma. A kezelés kedvező hatása tartósan bizonyult és két éven át magasabb stimulált C-peptid-szintet, valamint csökkent inzulinszükségletet eredményezett [35]. A kezelésben részesültek utánkövetése kapcsán kiderült, hogy az említett kedvező hatások még öt évvel később is kimutathatók voltak [36].

Anti-CD20-kezelés

Mint ismeretes, a CD20 antigén a B-lymphocyták aktiválásában és növekedési szabályozásában játszik szerepet. A CD20-ellenes anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) csökkenti az érett B-lymphocyták számát és hatásos a rheumatoid arthritis kezelésében. *Pescovitz és mtsai* újonnan diagnosztizált ITDM-betegeket rituximabkezelésben részesítettek, és a béta-sejtműködés részbeni megtartottságát észlelték 12 hónapon keresztül [37].

Inzulin-B-lánc immunterápia

Joslin Diabetes Center (Amerikai Egyesült Államok) munkacsoportja újonnan diagnosztizált ITDM-betegeknek inkomplett Freund-adjuvánsban oldott humán inzulin B-láncot adtak egyszeri intramuscularis injekció formájában, a random módon kontrollcsoportba sorolt betegek pedig placebót kaptak. A két éves utánkövetés alatt a stimulált C-peptid-válasz nem különbözött a két csoportban, azonban a kezelt betegekben erőteljes inzulin-specifikus humorális és autoantigén-specifikus T-regulátorsejt-választ észleltek, amely tartósan bizonyult [38]. A szerzők tervezik a – biztonságosnak tudott – tesztanyag kipróbálását az ITDM primer prevenciójában is, vagyis a csak genetikailag fogékony egyedek egyszeri „vakcinációját” abból a célból, hogy ezzel olyan tartós T-regulátortúlsúly alakuljon ki, ami megakadályozhatja az autoimmun folyamat beindulását [39].

Következtetések

Elmondható, hogy az utóbbi évtizedekben – elsősorban experimentális vizsgálatokból – számos új ismeret birtokába jutottunk az ITDM patogenezisééről, ami lehetővé tette humán prevenciók klinikai vizsgálatok tervezését és kivitelezését. Áttekintve a már befejezett vizsgálatok eredményeit, látható, hogy az úgynevezett környezeti triggererek kivédése eddig nem hozott számottevő előrehaladást. Ezzel szemben ígéretesek az immunintervenciók beavatkozások, amelyek a már manifeszt betegség kezdeti fázisában alkalmazva lassítják a kórkép progresszióját, és a jövőben pedig a primer prevencióban is hatásosak lehetnek.

Irodalom

- [1] *Madácsy L.*: A gyermekkori diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum. (Szerk.: Halmos T., Jermendy G. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002, 633–641.
- [2] *Soltész, G., Madácsy, L., Békefi, D. és mtsai*: Rising incidence of type 1 diabetes in Hungarian children (1978–1987). *Diabet. Med.*, 1990, 7, 111–114.
- [3] *Gyűrűs, É., Green, A., Soltész, G. és mtsai*: Dynamic changes in the trends in incidence of type 1 diabetes in children in Hungary (1978–98). *Pediatr. Diabetes*, 2002, 3, 194–199.

- [4] Skyler, J. S., Marks, J. B.: Immune intervention in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Reviews*, 1993, 1, 15–42.
- [5] *American Diabetes Association ad hoc Expert Committee*: Prevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes*, 1990, 39, 1151–1152.
- [6] Zhang, L., Eisenbarth, G. S.: Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes*, 2011, 3, 48–57.
- [7] Lukács K., Herman R.: Az 1-es típusú diabétesz genetikai háttere, pathogenesise és a legújabb prevenciók kutatások státusza. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*, 2007, 12, 51–62.
- [8] Knip, M.: Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1998, 425, 54–62.
- [9] Wherrett, D. K., Daneman, D.: Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2009, 38, 777–790.
- [10] Thrower, S. L., Bingley, P. J.: Prevention of type 1 diabetes. *Br. Med. Bull.*, 2011, 99, 73–88.
- [11] Wenzlau, J. M., Juhl, K., Yu, L. és mtsai: The caution efflux transporter ZnT8 is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, 104, 17040–17045.
- [12] Madácsy L.: Az 1-es típusú diabetes mellitus prevenciója. In: *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* (Szerk.: Halmos T., Jermendy G.) Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002, 731–738.
- [13] Cernea, S., Dobreanu, M., Raz, I.: Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010, 26, 602–605.
- [14] Akerblom, H. K., Virtanen, S. M., Ilonen, J. és mtsai: Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2005, 48, 829–837.
- [15] Bortell, R., Pino, S. C., Greiner, D. L. és mtsai: Closing the circle between the bedside and the bench: Toll-like receptors in models of virally induced diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2008, 1150, 112–122.
- [16] Akerblom, H. K., Vaarala, O., Hyöty, H. és mtsai: Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 115, 18–29.
- [17] Badenhoop, K.: Solar power to prevent type 1 diabetes? *Pediatr. Diabetes*, 2008, 9, 79–80.
- [18] Virtanen, S. M., Knip, M.: Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 1053–1067.
- [19] Sloka, S., Grant, M., Newhook, L. A.: Time series analysis of ultraviolet B radiation and type 1 diabetes in New Fundland. *Pediatric Diabetes*, 2008, 9, 81–86.
- [20] Wicklow, B. A., Taback, S. P.: Feasibility of a type 1 diabetes primary prevention trial using 2000 IU vitamin D3 in infants from the general population with increased HLA-associated risk. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, 1079, 310–312.
- [21] Knip, M.: Személyes közlés. 2008.
- [22] Elliott, R. B., Chase, H. P.: Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia*, 1991, 34, 362–365.
- [23] *The European Nicotinamide Intervention Trial (ENDIT) Group*: Intervening before the onset of type 1 diabetes: baseline data of the European Nicotinamide Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia*, 2003, 46, 339–346.
- [24] *The European Nicotinamide Intervention Trial (ENDIT)*: A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*, 2004, 363, 925–931.
- [25] Skyler, J. S., Marks, J. B.: Immune intervention in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Rev.*, 1993, 1, 15–42.
- [26] Fuchtenbusch, M., Rabl, W., Grassl, B. és mtsai: Delay of type 1 diabetes in high risk first degree relatives by parenteral antigen administration. *Diabetologia*, 1998, 41, 536–541.
- [27] *DPT-1 Group*: Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1685–1691.
- [28] Skyler, J. S., Krischer, J. P., Wolfsdorf, J. és mtsai: Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial – Type 1. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1068–1076.
- [29] Harrison, L. C., Honeyman, M. C., Steele, C. E. és mtsai: Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2348–2355.
- [30] Nanto-Salonen, K., Kupila, A., Simell, S. és mtsai: Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 372, 1746–1755.
- [31] Chatenoud, L.: Les anticorps monoclonaux anti-CD3: une première étape vers un traitement du diabète insulino-dépendant d'origine auto-immune. *Med. Sci. (Paris)*, 2006, 22, 5–6.
- [32] Raz, I., Elias, D., Avron, A. és mtsai: Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II. *Trial. Lancet*, 2001, 358, 1749–1753.
- [33] Schloot, N., Meierhoff, G., Lengyel, C. és mtsai: Effect of heat-shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent onset diabetes mellitus type 1. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2007, 23, 276–285.
- [34] Chatenoud, L., Bluestone, J.: CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 622–632.
- [35] Herold, K. C., Gitelman, S. E., Masharani, U. és mtsai: A single course of anti-CD3 monoclonal antibody OKT3 results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005, 554, 1753–1769.
- [36] Herold, K. C., Gitelman, S. E., Greenbaum, C.: Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin. Immunol.*, 2009, 132, 166–173.
- [37] Pescovitz, M. D., Greenbaum, C. J., Krause-Steinrauf, H. és mtsai: Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta cell function. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 2143–2152.
- [38] Orban, T., Farkas, K., Jalahej, H. és mtsai: Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J. Autoimmun.* 2010, 34, 408–415.
- [39] Orban T.: Személyes közlés. 2010.

(Madácsy László dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: mad@gyerl.sote.hu)